

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

COMPLICATIONS CARDIAQUES DE L'ACROMÉGALIE :

cas rare de cardiopathie dilatée

A. DEVOITILLE (1), A. BECKERS (2), L.A. PIÉRARD (3)

RESUME : L'acromégalie est une pathologie caractérisée par une hypersécrétion chronique d'hormone de croissance (GH). Les complications cardio-vasculaires en sont les causes principales de morbidité et de mortalité. Nous rapportons ici le cas rare d'une cardiopathie dilatée dont le diagnostic différentiel a révélé une acromégalie. Ce cas nous offre également l'occasion de discuter de cette maladie et de sa prévalence, récemment remise en question.

MOTS-CLÉS : *Acromégalie - Hormone de croissance - Cardiopathie dilatée*

CARDIAC COMPLICATIONS OF ACROMEGALY : A RARE CAUSE OF DILATED CARDIOPATHY

SUMMARY : Acromegaly is a disease characterized by chronic growth hormone hypersecretion. Cardiovascular complications represent the main cause of death. We present here a rare case of dilated cardiomyopathy whose diagnosis revealed an acromegaly. This will provide the opportunity to review an uncommon disease and its recently reassessed prevalence.

KEYWORDS : *Acromegaly - Growth hormone - Dilated cardiopathy*

INTRODUCTION

La cardiomyopathie dilatée (CMD) est définie par l'association d'une dilatation du ventricule gauche (VG) et d'une insuffisance cardiaque. Les critères diagnostiques sont une fraction d'éjection (FE) <45% et /ou une fraction de raccourcissement < 25%, avec un VG mesuré en fin de diastole >112% des valeurs prédites rapportées à l'âge et la surface corporelle (1).

Dans la plupart des cas, l'étiologie reste inconnue et on parle de forme idiopathique.

Dans cette catégorie, une composante génétique est retrouvée dans (25 à 50%) des cas par transmission autosomale dominante principale. Les mutations affectent des protéines participant au fonctionnement des myocytes telles que l'actine, les troponines I T C, la myosine. Via un effet sur les filaments fins et épais, les activités ATPase et l'homéostasie du calcium, les anomalies du sarcomère entraînent un ralentissement de la fréquence et de la force de contraction des myocytes.

Il existe une diversité considérable de mutations génétiques dans les cardiopathies dilatées, ce qui limite l'utilité du test génétique en routine.

L'analyse de certains gènes est validée par les laboratoires quand les manifestations associées extra-cardiaques évoquent la possibilité d'une

maladie génétique, ou lorsque l'histoire familiale établie sur trois à quatre générations relève au moins deux CMD idiopathiques. Dans ce cas, un dépistage de CMD peut ensuite être réalisé dans le reste de la famille et permettre un traitement précoce. On recherche notamment des mutations de MYH7 (codant pour la myosine-7) et de LMNA (lamine) (2).

En pratique pour notre région, la recherche est effectuée au centre de génétique de la KUL après sélection rigoureuse et sur base du dossier clinique complet.

Considérant les différentes causes possibles de CMD (Tableau I), il est important pour chaque patient d'être attentif à la présentation clinique et à l'étude échocardiographique, pour permettre d'établir le pronostic et de guider le traitement.

Dans le cas clinique présenté, l'équipe de cardiologie a été confrontée à une rare cause endocrinienne de CMD à savoir l'acromégalie.

TABLEAU I. ETIOLOGIE DES CARDIOMYOPATHIES DILATÉES

- Idiopathique : 50 %
- Génétique : forme hétérogène + xvt AD ms aussi Ar, lié à X
- Infectieuse : entérovirus, EBV, HIV, Lyme, parasite
- Toxique : alcool, cocaïne, chimioT, RxT thorax
- Nutritionnelle : déficit thiamine, carnitine, sélénium
- Hydro-électrolytique : hypoCa²⁺, hypoP, urémie
- Auto-immune : LED, sclérodermie
- Infiltrative : amyloïdose, hémochromatose
- Endocrinienne : hyperthy, H croissance, phéochromocytome, diabète
- Neuro-musculaire : myopathie (Duchenne)
- Ischémique, valvulaire, HTA : (évoluées)
- Autres : péri-partum, Tako-tsubo, tachycardie, SAOS

(1) Cardiologue, Service des Urgences, CHR Citadelle, Liège.

(2) Professeur, Chef de Service, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège.

(3) Professeur, Chef de Service, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

CAS CLINIQUE

Un homme de 46 ans se présente au service des urgences pour dyspnée de grade III selon la classification NYHA, accompagnée de toux sèche et de douleurs épigastriques d'installation brutale. Il n'a pas d'antécédent notable; on relève dans ses facteurs de risque cardio-vasculaires un tabagisme interrompu il y a 3 mois et une hérédité familiale. L'examen clinique paraît banal, hormis quelques sibilances diffuses. Un bilan biologique comprenant les enzymes cardiaques, d-dimères, et transaminases est normal. L'ECG montre une tachycardie sinusale à 109/min, un BBGI, et une HVG avec altération secondaire des phases terminales. La radiographie thoracique montre une cardiomégalie avec surcharge vasculaire, et le patient est hospitalisé en cardiologie.

Durant la nuit, le patient récidive une douleur épigastrique avec présence d'un sous-décalage ST dans le territoire inférieur et est transféré en soins intensifs. La coronarographie mettra en évidence une cardiomyopathie dilatée sévère (FE 19%) à coronaires saines.

Devant le diagnostic différentiel des cardiopathies dilatées, un complément d'anamnèse et d'examen clinique est réalisé chez ce patient. Des douleurs articulaires diffuses, un dysfonctionnement de l'articulé temporo-mandibulaire, des doigts et des orteils boudinés, une peau épaisse, et des traits faciaux modifiés tels que lèvres épaissies, bosses frontales, et prognathisme par comparaison avec des photos anciennes, laissent suspecter une acromégalie (Fig. 1).

La concentration d'IGF1 est anormalement augmentée à 558 ng/ml (N :100-300 ng/ml); la testostérone est abaissée à 1,88 ng/ml (N : 3,5-12 ng/ml). LH, FSH, cortisol ACTH, et bilan thyroïdien sont dans les normes.

Lors de l'HGPO, le test de freinage de GH par le glucose révèle une non-suppression de la sécrétion de GH, ce qui confirme le diagnostic.

La RMN cérébrale montre un macroadénome hypophysaire de 16 mm de diamètre entreprenant le versant interne du sinus caverneux droit (Fig. 2).

L'examen ophtalmologique est normal.

Une RMN cardiaque prévue dans le contexte étiologique des cardiopathies dilatées ne montre pas d'anomalie de signal du myocarde.

Le patient bénéficie d'un traitement par analogue de somatostatine : somatuline autogel 60mg SC/mois pendant trois mois, puis résection transsphénoïdale de l'adénome en raison d'un taux toujours accru d'IGF1, et également



Figure 1. Photo du patient prise en 1998 puis en 2008

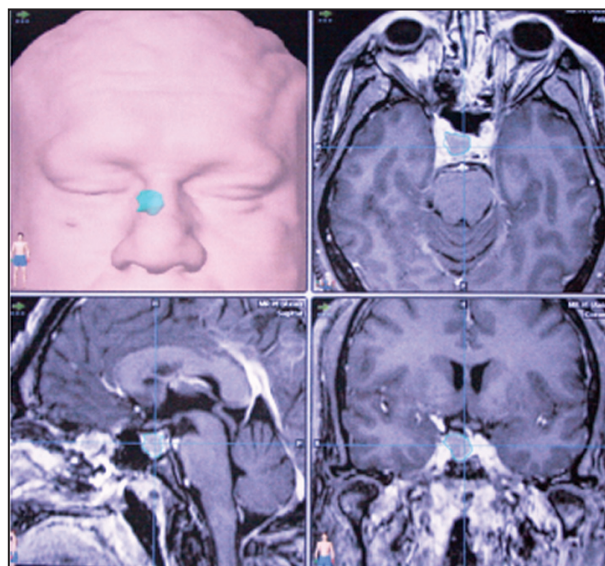


Figure 2. IRM cérébrale avant traitement : macroadénome hypophysaire entreprenant le versant interne du sinus caverneux droit.

traitement classique de la décompensation cardiaque avec un programme de révalidation. Le suivi à un mois post-opératoire montre une amélioration de la fraction d'éjection de 15%, mais

il persiste une activité somatotrope exagérée avec démonstration d'un résidu tumoral, justifiant la reprise du traitement par somatuline 60mg avant la prochaine réévaluation.

Au vu de la normalisation du taux d'IGF1, une thérapeutique de fond est conservée par sandostatine 20mg 1 fois/mois. A un an, l'évaluation cardiaque a permis de démontrer la récupération d'une FE à 54%.

DISCUSSION

L'acromégalie est rare (prévalence entre 40 et 70 cas par million d'habitants; incidence de 3 à 4 cas par million par an) (3).

Plusieurs auteurs dont Ezzat et ses collaborateurs ont mis en évidence la possibilité d'une prévalence plus élevée en raison de la découverte, lors d'autopsies, d'adénomes cliniquement non significatifs mais biochimiquement positifs (4).

Deux études récentes laissent entendre que la prévalence d'adénomes hypophysaires cliniquement évidents serait nettement supérieure (3,5 à 5 fois) (5, 6) : l'une en recensant les cas établis d'adénomes hypophysaires dans une population donnée de la province de Liège, l'autre en dosant les taux d'IGF1 dans une population tout venant.

L'acromégalie semble donc sous-diagnostiquée.

La principale raison expliquant ce phénomène semble être l'évolution progressive de la maladie. Les changements corporels, pourtant nombreux, s'opérant de façon insidieuse au cours de longues années, n'attirent pas la plainte du patient ni le diagnostic du médecin qui prennent cette modification d'apparence pour du vieillissement normal.

Les chiffres de cette étude liégeoise (5) peuvent également s'expliquer, outre son approche systématique, par l'amélioration de la précision des méthodes diagnostiques IRM et biochimiques, le recours plus fréquent du patient aux soins de santé, et l'augmentation de la longévité des malades qui accroissent d'autant les statistiques.

Il existe souvent un délai de 7 à 10 ans entre les premiers symptômes et le diagnostic, dû à l'apparition et à la progression lente des manifestations, avec le développement de complications liées à l'augmentation de sécrétion de GH et à la tumeur elle-même (7).

Les complications cardio-vasculaires telles que l'hypertension artérielle, l'hypertrophie du ventricule gauche et les coronaropathies sont fréquentes dans l'acromégalie et représentent la principale cause de mortalité (60%) (8).

Les valvulopathies mitrale et aortique (par insuffisance), ainsi que certaines arythmies sont également plus fréquemment décrites chez les acromégales (9).

La cardiopathie dilatée est rare (3%) mais possible dans l'évolution à long terme de la maladie (10). La présence de transformations morphologiques chez notre patient laisse suggérer le développement de l'adénome sur plusieurs années.

Le diagnostic différentiel des cardiopathies dilatées repose sur le contexte clinique. L'échocardiographie joue un rôle essentiel, non seulement pour identifier les causes cardiaques, mais

TABLEAU II. RÔLE DE L'ÉCHOCARDIOGRAPHIE DANS LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES CARDIOPATHIES DILATÉES*

Diagnostic	Caractéristiques écho-cardiographiques
Cardiomyopathie dilatée idiopathique	Le phénotype classique – divers degrés de dilatation et de dysfonctions
Maladie cardiaque ischémique	Hypo- ou akinésie segmentaires du VG, formation d'anévrysmes
Hypertension	Hypertrophie ventriculaire gauche
Cardiopathie valvulaire sévère	Anomalies valvulaires
Maladies infiltratives	
- Amyloïdose	- Epaissement du myocarde, épanchements péricardiques
- Sarcoïdose	- Nodules, anévrysmes locaux
- Hémochromatose	- Epaissement du myocarde
Myocardite	Non spécifique, épanchements péricardiques
Syndrome hyperéosinophile	Fibrose du mur postérieur, thrombus de l'apex
Maladie du tissu conjonctif	Anomalies valvulaires, dilatation aortique
Toxiques (alcool, cocaïne, chimiothérapie)	Non spécifique
Endocrine	
- Maladie thyroïdienne	Non spécifique
- Phéochromocytome	Hypertrophie ventriculaire gauche
- Acromégalie	Hypertrophie ventriculaire gauche
- Tumeur carcinoïde	Anomalies valvulaires caractéristiques
Maladie neuromusculaire	- Hypertrophie ventriculaire gauche - Anomalie du mur postérieur dans l'ataxie de Friedrich
Radiothérapie	Anomalies de contractilité segmentaire
Rhumatisme cardiaque	Anomalies valvulaires caractéristiques
Néoplasie	Non spécifique
Cardiomyopathie du péri-partum	Non spécifique
Takotsubo	Hypokinésie apicale
Cardiopathie congénitale	Caractéristiques variables

* D'après Felker et al. N Engl J Med 2000 ;342 :1077-84

également pour détecter des signes échographiques spécifiques (Tableau II).

Les examens complémentaires biologiques et radiographiques seront réalisés en fonction des diagnostics évoqués.

L'importance de rechercher l'étiologie de la CMD est de pouvoir adapter le traitement de manière ciblée et de pouvoir ainsi diminuer la morbidité et la mortalité.

En effet le pronostic de la cardiopathie dilatée dans l'acromégalie est similaire aux autres causes de décompensation cardiaque lorsque le stade chronique est atteint avec dysfonction du VG.

Par contre, lorsque les patients sont traités au stade aigu par l'association du traitement classique de la décompensation cardiaque et du traitement causal (par analogues de somatostatine et chirurgie trans-sphénoïdale), cela permet une récupération significative de la tolérance à l'effort avec régression de l'hypertrophie VG et amélioration de la fonction diastolique entraînant un impact sur le pronostic à court terme (10-16).

L'acromégalie est une pathologie caractérisée par une hypersécrétion chronique d'hormone de croissance (GH). Il existe non seulement un effet direct de l'excès de GH/IGF1 sur les myocytes induisant une cardiomyopathie hypertrophique spécifique à l'acromégalie, mais également une rétention hydro-sodée augmentant la pression artérielle, une insulino-résistance entraînant du diabète et une modification du profil lipidique majorant le risque global cardio-vasculaire (15).

Trois phases sont décrites dans l'évolution de la cardiomyopathie :

- le stade précoce : chez le patient jeune au stade aigu de la maladie : présence d'une hypertrophie avec hyperkinésie;
- le stade intermédiaire : dysfonction diastolique au repos et altération de fonction systolique détectable à l'effort;
- le stade tardif : dysfonction systolique au repos et décompensation cardiaque avec signes de cardiopathie dilatée (8, 9).

D'un point de vue histologique, les anomalies observées suite à un excès chronique de GH dérivent de l'apoptose des myocytes : fibrose interstitielle, dépôt de collagène extra-cellulaire, infiltration lymphomonocytaire, désorganisation des myofibrilles (9, 17) (Fig. 3).

Un premier traitement par analogue de la somatostatine pendant 3 mois est donné pour réduire la taille de la tumeur et maîtriser la production

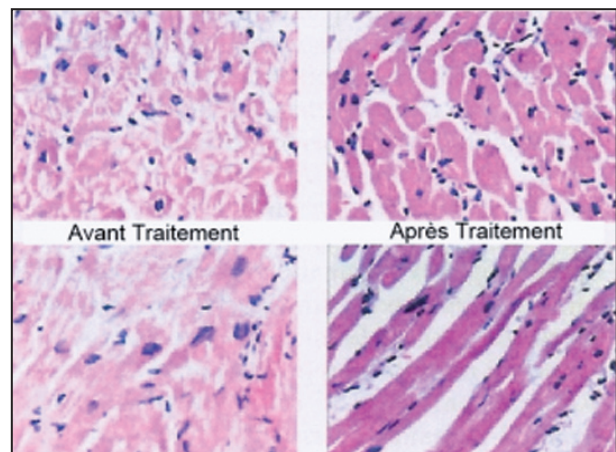


Figure 3. Aspect histologique du myocarde chez un patient atteint de cardiomyopathie dilatée avant et après traitement de l'acromégalie. Après le traitement, la biopsie myocardique montre une régression majeure des lésions des myofibrilles et de l'infiltration cellulaire. Avec l'accord du Pr Albert Beckers, CD-ROM, Pituitary adenomas, 2003, Albert Beckers et Graphmed, Liège, Belgique.

hormonale dans le but d'une amélioration clinique (18). La chirurgie des macroadénomes n'est, en effet, complète que dans 50 à 70% des cas en raison de l'invasion de la tumeur.

Un traitement hormonal a dû être remis en route en phase post-opératoire en raison de la persistance d'un taux anormal d'IGF1, la résection de la tumeur n'ayant pu être complète.

L'équipe de Liège (Petrossians et ses collaborateurs) ont en effet étudié les premiers, en 2005, l'effet positif de la méthode de «debulking» (chirurgie de résection incomplète de l'adénome) sur le contrôle biochimique post-opératoire par analogue de la somatostatine, lorsque le traitement hormonal primaire n'avait pas été concluant (18).

CONCLUSION

Dans l'acromégalie, la prévalence (60-70%) d'anomalies cardio-vasculaires et leur mortalité (60%) amènent à recommander un dépistage cardiologique par ECG et échocardiographie en routine, même en l'absence de symptomatologie cardiaque (14).

De même, l'hypersécrétion d'hormone de croissance doit faire partie des pistes considérées dans le diagnostic différentiel des cardiopathies dilatées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thomas D, Wheeler R, Zaheer Y, et al.— The role of echocardiography in guiding management in dilated cardiomyopathy. *Eur J Echo*, 2009, **10**, 5-21.

2. Hershberger RE, Kushner JD, Parks SB.— Dilated cardiomyopathy overview., *GeneReviews*, 2007, Jul 27 [updated 2009 Mar 19].
3. Holdaway IM, Rajasoorya C.— Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*, 1999, **2**, 29-41.
4. Ezzat S, Asa SI, Couldwell Wt, et al.— The prévalence of pituitary adenomas : a systematic review. *Cancer*, 2004, **101**, 613-619.
5. Daly AF, Rixhon M, Beckers A, et al.— High prevalence of pituitary adenomas : a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**, 4769-4775.
6. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, et al.— High prevalence of bio-chemical acromegaly in primary care patients with elevated insulin-like growth factor-I levels. *Clin Endocrinol*, 2008, **69**, 432-435.
7. Chanson P, Salenave S.— Acromegaly Orphanet. *J Rare Dis*, 2008, **3**, 3-17.
8. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al.— Systemic complications of acromegaly : epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews*, 2004, **25**, 102-152.
9. Colao A, Vitale G, Lombardi G, et al.— The heart : an end-organ of GH action. *Eur J Endocrinol*, 2004, **151**, S93-S101.
10. Bihan H, Espinosa C, Valdes H, Beckers A. et al.— Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 5308-5313.
11. Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ.— Rapid réduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Ann Intern Med*, 1992, **117**, 719-726.
12. Merola B, Cittadini A, Colao A, et al.— Chronic treatment with the somatostatin analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, **77**, 790-793.
13. Pereira JL, Rodriguez MJ, Leal-cerro A.— Acromegalic cardiopathy improves after treatment with increasing doses of octreotide. *J Endocrino Invest*, 1991, **14**, 17-23.
14. Gomez-Barrado J, Turégano S, Marcos G, et al.— Dilated Cardiomyopathy in a Patient with Acromegaly : Echocardiographic Development After Treatment. *Rev Esp Cardiol*, 2007, **60**, 213-219.
15. Itaru A, Kyoichiro T, Miho A, et al.— Improvement of Congestive Heart Failure after Octreotide and Transphenoidal Surgery in a Patient with Acromegaly. *Inter Med*, 2009, **48**, 697-700.
16. Schwartz E, Jammula P, Rosanio S.— A case and review of Acromegaly –Induced cardiomyopathy and the Relationship between growth hormone and heart failure : cause or cure or neither or both ? *J Cardio Pharmacol Ther*, 2006, **11**, 232-244.
17. Meyers D, Cuneo R.— Controversies Regarding the Effects of Growth Hormone on the Heart. *Mayo Clin Proc*, 2003, **78**, 1521-1526.
18. Petrossians P, Borges-Martins L, Beckers A. et al.— Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol*, 2005, **152**, 61-66.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr A. Beckers, Service d'Endocrinologie, CHU de
Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : Albert.Beckers@chu.ulg.ac.be